

**Anwendungsmöglichkeiten
der Iontophorese in der Dermatologie
und ihre Verwendung zu
Untersuchungen über die gegenseitige
Beeinflussung verschiedener Pharmaka**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Gilgian Ryhiner

pract. Arzt von Basel

Basel 1949

Buchdruckerei Friedrich Reinhardt AG., Basel

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Herrn Prof. Dr. W. Lutz

Tag der Promotion: 9. Juli 1948



Als Iontophorese bezeichnet man gemeinhin die Methode, mittels galvanischen Stromes Substanzen durch die unverletzte Haut resp. Schleimhaut hindurch einzuführen. Das Wort besagt, daß man sich die Einwanderung der Substanzen in ihrer Ionenform vorstellt, genau gleich, wie in einer Lösung, in die man zwei Elektroden taucht, die Ionen von einem Pol zum andern wandern. Wie man aber festgestellt hat, handelt es sich nicht in jedem Falle um eine Verschiebung der Ionen, denn es können auch Nichtelektrolyte mit elektrischem Gleichstrom appliziert werden. *Schoch* (1) sagt, daß seine Experimente die Vorstellung, die man sich 1924—1926 von dem Vorgang gebildet hatte (*Rein* [2]), bestätigen; daß nämlich für sehr viele Stoffe die Einführung nicht durch Ionenwanderung, sondern durch den kapillären Transport nicht zersetzter Lösungen vor sich gehe. Diesen Vorgang nennt man «Elektroendosmose». Trotzdem die Bezeichnung «Iontophorese» nach dem Gesagten nicht in jedem Falle zutreffend ist, wird sie doch in der Literatur am häufigsten verwendet. Unverbindlicher wäre «Elektrophorese», jedoch ist dieser Ausdruck heute für einen andern Vorgang reserviert. Von amerikanischer Seite (3) wird «Ion transfer» vorgeschlagen, meist wird aber auch dort von «Iontophoresis» gesprochen. Bis die physikalischen Phänomene restlos abgeklärt sind, wird man wohl gut tun, das Wort «Iontophorese» beizubehalten, da es auf Grund seiner praktischen Anwendung doch zu einem Begriff geworden ist.

A. Verwendungsmöglichkeiten der Iontophorese.

1. Die Iontophorese kann einerseits zu therapeutischen Zwecken herangezogen werden. Mit diesem Ziel kam sie zunächst ausschließlich zur Anwendung.

Nach *Shaffer* (4) soll schon 1747 *Veratti* von den Grundzügen einer Medikation auf diesem Wege gesprochen haben. Auch *Priestley* habe diese Applikationsart befürwortet. Systematisch wurden solche Versuche aber erst im 19. Jahrhundert durchgeführt. Als einer der ersten brachte *Palaprat* (5) 1833 iontophoretisch Jod unter die Haut. Er glaubte sogar, das Jod an der Gegenelektrode nachweisen zu können, an der es seiner Meinung nach wieder ausgeschieden werde; spätere Untersucher zeigten freilich, daß dem nicht so ist und daß *Palaprat* wahrscheinlich selbst Spuren von Jod an die andere Elektrode verschleppt hatte. Weitere Arbeiten bis zur Jahrhundertwende beschäftigten sich hauptsächlich mit der Methodik. Diese war noch recht mangelhaft,

und man sah damals schon ein, daß es schwer sei, die Wirkung des Stromes und die Wirkung des Medikaments auseinanderzuhalten. Es ist anzunehmen, daß die ersten therapeutischen Erfolge überhaupt mehr durch die Wirkung des Stromes bedingt waren.

Von grundlegender Bedeutung für die therapeutische Anwendung der Iontophorese wurden die Versuche, die *Leduc* (6) in Nantes zu Beginn dieses Jahrhunderts anstellte: Er zeigte u. a., daß mit dem elektrischen Strom Strychnin in solcher Dosis unter die Haut eines Kaninchens gebracht werden kann, daß dieses an der Vergiftung zugrunde geht; allerdings gelingt dieser Versuch nur, wenn man das Strychnin an der Anode einbringt. Die klar formulierten Experimente von *Leduc* gaben im eigentlichen Sinne das Feld frei für eine große Fülle von Untersuchungen und von Therapievorschlügen. Bei der Durchsicht der Literatur ist man erstaunt, zu sehen, bei wieviel Krankheiten die Iontophorese schon als Behandlungsmethode empfohlen wurde. Aus der Arbeit von *Kästenbaum* (7) ersieht man ferner so recht deutlich, wie viele Mittel speziell in den zwanziger Jahren mit Vorliebe in der Dermatologie zu diesen Versuchen herangezogen wurden. Die Iontophorese als Therapie war eben eine relativ neue Errungenschaft, und manche Autoren scheinen in ihr mehr oder weniger ein Allheilmittel erhofft zu haben. Unter den Hautaffektionen, die man damit zu beeinflussen hoffte, finden sich unter anderm auch alle diejenigen, welche auch heute noch dem kritisch eingestellten Therapeuten Mühe bereiten. Auf alle diese Versuche hier einzugehen, würde zu weit führen, besonders auch deshalb, weil viele Vorschläge dabei sind, deren Wirksamkeit sich im Laufe der Jahre in keiner Weise bestätigen ließ.

Rein technisch wird die Iontophorese auf zwei Arten durchgeführt. Je nach der Lokalisation wird man entweder ein Bad herrichten, in das man den entsprechenden Körperteil und die Elektroden taucht, oder aber eine mit der Lösung getränkte Gaze zwischen Elektrode und Haut legen, wenn es sich um Stellen handelt, die schwer zugänglich sind.

Neuerdings wird der iontophoretischen Therapie auf einigen speziellen Gebieten wieder vermehrte Aufmerksamkeit geschenkt:

Eines davon betrifft die *Kupfersulfat-Iontophorese bei Mykosen*. *Jersild* (8), der im Jahre 1913 unter anderem histologisch nachgewiesen hatte, daß bei einer narkotisierten Ratte, deren Darm mit Kupfersulfatlösung gefüllt und von Strom durchflossen wurde, mehr Substanz in der Darmwand zu finden ist, als wenn man den Strom nicht hindurchläßt, versuchte (9) diese Methode als Therapie bei Pilzkrankungen der Haut. Dasselbe Vorgehen empfahlen auch *Haggard*, *Strauß* und *Greenberg* (10); sie geben an, gute Erfolge erzielt zu haben. Neben zahlreichen weiteren positiven Urteilen finden sich aber auch kritische, die speziell eine mikroskopische Sicherstellung der Diagnose fordern. *Greenwood* und *Rockwood* (11) zeigen, daß bei 4 Fällen von Pilzkrankungen, deren Diagnose durch Kultur gesichert wurde, die Kupfersulfat-Iontophorese keinerlei Einwirkung erkennen ließ; sie konnten bei einem Patienten nach 25 Applikationen noch Pilzfäden konstatieren. Eine neuere Publikation von *Freis* (12) legt auf diesen Einwand weniger Gewicht, weil man auch von normaler Haut Pilzkulturen erhalte. Wichtig seien die praktischen Erfolge. Er sah durch Formaldehyd-Iontophorese Heilungen; beim Vorhandensein offener Stellen brenne dieses Mittel stark. In diesem Falle werde Kupfersulfat-Iontophorese besser vertragen, nur verlange diese mehr Sitzungen. Manche Autoren, z. B. *Lowenfish* (13), schreiben freilich den Effekt mehr der Einwirkung des

Stromes als der applizierten Substanz zu. Auch wurde bemerkt, daß die Penetration vieler Substanzen durch den Gleichstrom gar nicht gefördert wird. *Pereyra* (14) hat hiezu Versuche mit anorganischen und organischen Kupferverbindungen am Kaninchenpenis durchgeführt, wobei er die Penetration der Substanz an Hand von histologischen Schnitten kontrollierte. Er kommt zum Schluß, daß organische Salze besser eintreten als anorganische. Seine Erklärung ist recht plausibel: Die geringe Penetration anorganischer Salze führt er darauf zurück, daß das Metall sich mit dem Eiweiß der obersten Epithelschichten zu Albuminaten verbinde und so ein tieferes Eindringen verhindere. Bei der Iontophorese von organischen Kupferverbindungen müsse man, weil die Penetration viel leichter sei, an die Möglichkeit einer Kupferintoxikation denken. Auch bei umschriebener Iontophoreseapplikation kann ja sehr wohl eine allgemeine Giftwirkung eintreten. Schon *Leduc* (s. o.) hat dies am Kaninchen mit Strychnin nachgewiesen; *Ackermann* (15) sah bei einer Patientin heftige Allgemeinerscheinungen nach lokaler Physostigmin-Iontophorese (5 min / 10—20 qcm / 1% Lsg.).

Eine zweite Gruppe umfaßt die *Iontophorese kapillaraktiver Substanzen bei rheumatischen und arthritischen Affektionen*. 1931 hat *Deutsch* (16) die Histamin-Iontophorese bei solchen Erkrankungen in Vorschlag gebracht. Die Wirksamkeit des Histamins in diesen Fällen wird damit erklärt, daß es Kapillaren und Arteriolen erweitert und die Permeabilität der Gefäße erhöht. Weil aber Histamin Nebenerscheinungen wie Blutdrucksenkung, vegetative Störungen usw. hervorrufen kann, hat man nach weiteren, weniger differenten Substanzen, die die gleiche therapeutische Wirkung haben sollen, gesucht. In Amerika hat so die Iontophorese von Mecholin (Acetyl-Beta-Methylcholin-Chlorid), das von *Kovacs* (17) zur Behandlung chronischer Arthritis und peripherer Gefäßerkrankungen empfohlen worden war, große Verbreitung gefunden. *v. Ries* (18) schlug an Stelle von Histamin Dionin (Aethylmorphinum hydrochloricum) vor, das ebenfalls Quaddeln und Hyperaemie erzeuge und therapeutisch gut wirke. Da man annimmt, daß die Wirkung des Histamin in der Beschleunigung der Resorption von toxischen Stoffen liege, stellte *Abramson* (19) vergleichende Versuche an. Er spritzte Blut und Farbstoffe subcutan und produzierte darüber iontophoretisch eine Histaminquaddel. Er wies nach, daß das Blut und die Farbstoffe dadurch rascher weggeschafft wurden. Mecholin-Iontophorese beschleunigte aber diesen Transport nicht. Aus diesem Grunde erkennt der Verfasser dem Mecholin nicht die gleichen therapeutischen Eigenschaften zu wie dem Histamin.

In einer dritten Gruppe wären aus der neuesten Zeit stammende *Iontophoreseversuche mit Sulfonamiden und Antibioticis* anzuführen.

Über die ersteren sind wohl die klarsten Versuche von *Clark*, *Strakosch* und *Nordlum* (20) an der intakten Haut von Ratten, Kaninchen und Menschen gemacht worden. Sie konnten nach Na-Sulfathiazol-Iontophorese gleichviel Substanz nachweisen wie nach feuchten Umschlägen gleicher Dauer. Dasselbe konstatierten sie für Ca-Sulfathiazol. Die iontophoretische Applikation ergebe somit keine intensivere Wirkung als die einfachen feuchten Umschläge. Anderseits sah *Kneubühler* (21) durch Sulfonamid-Iontophorese gute Erfolge bei pyodermatischen Affektionen. Auch *van Dorsten* und *Feriz* (22) empfehlen Irgamid-Iontophorese bei oberflächennahen Kokkeninfektionen. Mit kapillaraktiven Substanzen (Igepon A und Igepon I) soll die Penetration verbessert werden. Quantitative Messungen wurden aber nicht unternommen.

In der ophthalmologischen Literatur findet man analoge Versuche: von *Sallmann* (23) brachte Na-Salze von Sulfonamiden auf die Cornea von Kaninchen und wies sie in den vordern Segmenten des Auges nach. Die Konzentration nach Applikation mit Iontophorese war größer als nach jeder andern klinischen Applikationsmethode. *Franceschetti* und *Blum* (24) berichten über Iontophoreseversuche mit Sulfonamid an der Kaninchencornea. Sie konnten darnach im Kammerwasser mehr Sulfonamid nachweisen als nach peroraler oder parenteraler Applikation. Leider fehlt der Vergleich mit einem einfachen Augenbad von Sulfonamidlösung. Außerdem weist *Kenel* (25) darauf hin, daß die vorherige Anästhesie der Cornea mit Novocain nicht günstig sei, da dieses als Abkömmling der Paraminobenzoesäure wie diese auf die Sulfonamide hemmend einwirken könnte.

Über *Penicillin* sind auch einige Versuche bekannt: von *Sallmann* und *Meyer* (26) sprechen von wirksamer *Penicillin*-Iontophorese am Auge. Es konnte aber von *Hamilton-Paterson* (27) nachgewiesen werden, daß keine *Penicillin*wanderung stattfindet, wenn man Gleichstrom durch eine Lösung von *Penicillin*-Na-Salz schickt. Weiterhin wird berichtet, daß die Anwesenheit von Elektrolyseprodukten des Kochsalzes zu raschem Abbau des *Penicillin* führe. *Popkin* (28) konnte in vivo die obigen Resultate bestätigen. Es scheint also, daß *Penicillin* iontophoretisch nicht transportiert werden kann.

2. Die Tatsache, daß mit Iontophorese Stoffe in die Haut gebracht und an ihr zur Auswirkung kommen können, ohne daß die Haut traumatisch lädiert werden muß, legte den Gedanken nahe, dieses Verfahren außer zu therapeutischen Zwecken auch als eine *Untersuchungsmethode* für die Bearbeitung weiterer, z. T. nach anderen Richtungen gehender Probleme mit heranzuziehen.

a) Zunächst kann man ganz einfach irgendwelche Stoffe in die Haut bringen und feststellen, in welcher Weise sie sich an dieser auswirken. Daraus lassen sich einerseits Rückschlüsse auf die Eigenschaften der betreffenden Pharmaka ziehen; andererseits kann man die Erscheinungen, mit denen die Haut darauf antwortet, analysieren und daraus eventuell Schlußfolgerungen über gewisse Reaktionsbereitschaften ableiten.

Für ein solches Studium der elektiven Wirkung verschiedener Mittel auf die Haut ist die iontophoretische Dermoreaktion besonders geeignet, weil die Versuchsbedingungen klar sind: Die Läsion durch den Strom ist sicher viel kleiner als diejenige nach einer intracutanen Injektion; außerdem hängt bei den intracutanen Injektionen und deren Beurteilung sehr viel von der technischen Fertigkeit des Experimentators ab, indem je nach der Lage der Nadel die Resultate verschieden ausfallen können. Anders bei der iontophoretischen Dermoreaktion. Nachdem wir die Stärke des Stromes, die Größe der hydrophilen Gaze und die Konzentration des Prüfungsmittels bei jedem Versuch in gleicher Weise anwenden können, kommt hier in der Reaktion tatsächlich nur die Empfindlichkeit der Haut gegen das applizierte Mittel zum Ausdruck.

Von diesem Gesichtspunkt aus haben vor mehr als 20 Jahren schon *Sellei* und *Fenyö* (29), in Analogie zu den durch von Gröer-Hecht eingeführten phar-

makodynamischen Reizproben¹, Untersuchungen mit Elektrophorese durchgeführt. Sie erzielten folgende Resultate:

Mit *Coffein. natr. benz.* (1%) an der Anode eine Hyperämie; diese vasodilatatorische Reaktion bleibt etwa 1½ Stunden bestehen; mit *Adrenalin* (1 Tropfen Tonogen-Suprarenin auf 1 ccm Wasser) an der Anode einen scharfgeränderten anämischen Fleck; mit *Morphin* (1% bis 1 : 10⁶) an der Anode eine Quaddel, umgeben von einem roten Hof. Größe von Quaddel und Hof sei abhängig von der Dosierung und von der Empfindlichkeit des Individuums; bei vasomotorischer Labilität und bei *Urticaria* war ein besonders ausgeprägter roter Hof festzustellen. Gerade bei den Untersuchungen mit *Morphin* ist der Wert der iontophoretischen Methode gegenüber den von Gröer-Hechtschen Proben einleuchtend, da jede intracutane Injektion, auch ohne quaddelbildende Eigenschaft des Pharmakons, eine Quaddel erscheinen läßt.

In einer ähnlichen Weise hat *Haxthausen* (30) die Lämpchenprobe zur Diagnostik allergischer Hautempfindlichkeiten modifiziert; er bringt das Antigen iontophoretisch in die Haut. Da er die Substanzen maximal 15 min einwirken läßt, ist es möglich, die Reaktion in ihrer Entstehung zu beobachten. Daß sich auch große Moleküle mit dem elektrischen Strom bewegen lassen, zeigte *Abramson* (31), der Polleneiweißkörper von der Anode unter die Haut brachte und damit bei allergischen Personen Quaddelbildungen auslöste.

b) Weitere Untersuchungen mit Iontophorese lassen sich in der Weise ausführen, daß man einige Stoffe mit bekannter, festgelegter Wirkung bei einer Anzahl von Personen appliziert und nun die Reaktionen der einzelnen Individuen miteinander vergleicht. Daraus können eventuell Schlußfolgerungen auf individuelle konstitutionelle resp. dispositionelle Eigenschaften und Reaktionsarten der Einzelnen abgeleitet werden.

In diesem Sinne hat *Ackermann* (32) *Adrenalin* und *Pilocarpin* verwendet und an Hand der erhaltenen Reaktionen unter den Probanden verschiedene Typen festgestellt. Die Art der Reaktion ist hier abhängig von der jeweiligen vegetativen Tonuslage der Haut, und der Verfasser hat empirisch festgelegt, in welchem Falle man auf Normotonie, Hypertonie oder Hypotonie des Sympathicus resp. des Parasympathicus schließen darf. Mit der gleichen Methode hat *Baud* (33) den vegetativen Tonus bei Patienten vor und nach Operationen kontrolliert. Er konstatierte häufige Tonusveränderungen vor der Operation als Ausdruck der psychischen Erregung. Nach der Operation scheint ihm speziell eine Schwankung im Sinne einer Sympathicus-Hypotonie von Wichtigkeit, da diese eventuell als Zeichen einer peripheren Kreislaufrschwäche zu bewerten sei. Eine sehr interessante Publikation von *Levi* und *Cuendet* (34) berichtet über die Verwendung dieser Tonusbestimmungen im Rahmen von Untersuchungen

¹ Die Methodik dieser Hautprüfung besteht darin, daß durch intracutane Injektion eines bestimmten Pharmakons eine Quaddel erzeugt wird oder daß die Haut analog dem Pirquetschen Verfahren geritzt wird. Als Reaktionen der Haut sind zu beurteilen: 1. Erblassen infolge Gefäßverengung, 2. Rötung durch Gefäßweiterung, 3. Quaddelbildung durch erhöhte Gefäßpermeabilität, 4. Gänsehaut durch pilomotorische Reaktion, 5. Veränderungen in der Hautdrüsenfunktion (z. B. Schwitzen).

über psychophysische Beziehungen. Sie stellten einmal Schwankungen des vegetativen Tonus im Laufe des Tages fest. Ferner konnten sie durch die graphische Aufzeichnung der Resultate von 3 im Laufe des Vormittags im Abstand von je einer Stunde an Patienten mit verschiedenen psychischen Symptomen durchgeführten Bestimmungen 3 Arten von Kurven gewinnen, aus deren Auswertung hervorgeht, daß endogen Depressive im Gegensatz zu anderweitig Verstimmtten eine ganz typische Kurve aufweisen.

c) Die eben genannten Untersuchungen können nun dahin erweitert werden, daß man sie bei ganz bestimmten Dermatosen in Anwendung bringt in der Absicht, dadurch vielleicht einen näheren Einblick in die ursächlichen und pathogenetischen Faktoren, die der Dermatoze zu Grunde liegen, zu gewinnen. Aus dem Ausfall der Reaktionen ergibt sich gleichzeitig ein Hinweis auf die sinngemäße interne Therapie. Ferner können dadurch, daß man deren Auswirkung durch während der Behandlung wiederholt vorgenommene Untersuchungen kontrolliert, eventuell weitere Einblicke in das Krankheitsgeschehen gewonnen werden.

Schon *Ackermann* (32) hatte Beziehungen aufgestellt zwischen Abweichungen vom normalen Tonus und gewissen Hautkrankheiten, von denen man weiß, daß einer ihrer ursächlichen Faktoren in einer Störung des vegetativen Gleichgewichts zu suchen ist. Als Fortsetzung dieser Beobachtungen kontrollierte *Schuppli* (35) bei einer Reihe von Patienten mit Urticaria, Prurigo usw., den vegetativen Tonus der Haut und verfolgte dessen Verhalten unter der Therapie. Er konnte nachweisen, daß eine ganze Anzahl der Patienten durch Verabreichung des nach dem Resultat der Tonusprüfung angezeigten Pharmakons geheilt wurde. Parallel damit gingen ferner entsprechende Änderungen der Tonuslage, wobei allerdings einer Einstellung auf Normotonie nicht immer auch eine Heilung der klinischen Erscheinungen entsprach.

d) Eine weitere Verwendung der Iontophorese zu Untersuchungszwecken geht dahin, mit ihrer Hilfe an der Haut die Auswirkung zweier verschiedener Stoffe aufeinander zu analysieren. Diese Untersuchungen werden dadurch nahegelegt, daß in neuester Zeit gewisse Gewebsreaktionen, darunter auch solche an der Haut selbst, als Folge der Einwirkung bestimmter chemischer Wirkstoffe angesehen werden. Es sind dies Probleme, die heute speziell auf dem Gebiet der Allergie und Anaphylaxie im Vordergrund stehen. Es wäre denkbar, in diese Probleme, an denen ja die Dermatologie sehr stark interessiert ist, mit Hilfe solcher Untersuchungen weitere Einblicke gewinnen zu können. In dieser Absicht wurden die folgenden eigenen Versuche durchgeführt.

B. Eigene Versuche.

Die Untersuchungen wurden nach der von *Ackermann* (32) und *Schuppli* (35) beschriebenen Methode durchgeführt.

Die Apparatur besteht aus einem Galvanisierapparat mit einer indifferenten Handelektrode und einer differentiellen Elektrode in Form eines ca. 1 qcm messenden Zinkbleches. Zwischen differentieller Elektrode und Haut wird ein 15 : 20 mm großes Gazeläppchen von 12facher Schicht gebracht, welches mit der entsprechenden Lösung getränkt ist. Die Dosierung hängt ab von Stromstärke, Zeit der Applikation und Konzentration der Lösung.

Alle Versuche werden an der Vorderarm-Innenseite vorgenommen.

Für die Beurteilung der Resultate ist es wichtig zu wissen, daß auch die Iontophorese von destilliertem Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung eine Reaktion verursacht. *Rein* (36) beschreibt in ausführlicher Weise die Phänomene, die ohne spezifische Pharmaka auf der Haut zustande kommen können. Um Trugschlüsse zu vermeiden, habe ich daher bei jedem Probanden als Kontrolle aqua destillata angewendet und den Unterschied in der Reaktion registriert.

Bei der Beurteilung der Hautreaktionen, speziell der Rötungen und Anämien, ist ein subjektives Moment nicht auszuschalten. Um vielleicht ein ganz objektives Urteil zu erlangen, versuchte ich deshalb, die Messung der Hauttemperatur mit einem Thermoelement zu verwerten, da diese ja den Veränderungen der Gefäßweite parallel geht. Diese Absicht jedoch ließ sich aus zwei Gründen nicht durchführen. Erstens ist die Fehlerquelle einer solchen Messung im Vergleich zur Größe der zu erwartenden Temperaturdifferenz sehr groß, und zweitens wird das Resultat durch Sekretion von Schweiß und dessen Verdunstung getrübt.

Als Substanzen, die ich auf ihre gegenseitige Beeinflussung auf der Haut untersuchen wollte, wählte ich solche, deren Antagonismus bekannt ist und im Tierversuch bereits objektiv dargestellt worden war.

Histamin und Antihistaminica.

Die Erkenntnis, daß das Histamin bei der Anaphylaxie und Allergie eine Rolle spielt, hat dazu geführt, nach Substanzen zu suchen, welche die Histaminwirkung abschwächen. *Feinberg* (37), der die Literatur zusammengestellt hat, gibt folgende Angaben: Das Enzym Histaminase habe keinen abschwächenden Effekt auf Histamin am lebenden Tier. Die Aminosäuren Histidin, Cystein und Arginin seien zu schwach in ihrer Wirkung und außerdem zu toxisch.

In den letzten Jahren wurden synthetische Verbindungen gefunden, die auch in klinischer Anwendung eine deutliche Wirkung zeigen. Dies sind in Frankreich Antergan und Neo-Antergan, in Amerika Pyribenzamin und Benadryl und bei uns das Antistin.

Im Abschnitt Diskussion werde ich noch vergleichend auf die Wirksamkeit dieser Substanzen zurückkommen.

Technik:

Es ist von Wichtigkeit, sich zu vergegenwärtigen, daß Histamin in äußerst kleinen Dosen noch wirksam ist.

Sherman und Walzer (38) haben iontophoretisch untersucht, welches die kleinste Konzentration von Histamin ist, welche noch eine Reaktion (Quaddel) verursacht. Eine Versuchsperson antwortete noch auf eine Konzentration von 1 : 25 600 000! 60% reagierten noch auf eine Verdünnung von 1 : 6 400 000.

Bei meinen Versuchen wurde mir diese Hochwirksamkeit ebenfalls eindrucklich demonstriert. Oft entstanden nämlich Quaddeln bei Substanzen, die sonst keine solchen verursachen sollten. In jedem Falle konnte ich aber nachträglich nachweisen, daß ich bei einer vorherigen Versuchsperson Histamin verwendet und somit etwas Substanz an den Händen mitgeschleppt hatte. Peinliche Händereinigung nach jedem Versuch mit Histamin sorgte in der Folge dafür, daß dieses Phänomen verschwand und keine Quaddeln am falschen Ort mehr beobachtet werden konnten.

Die Versuche wurden folgendermaßen angeordnet:

- Gruppe 1: *Vorbehandlung* einer Stelle mit Antistin resp. Neo-Antergan. Dosierung: 2 mA, 2 min, 5%ige Lösung an der Anode. Auf die Stellen wird Histamin gebracht: 0,5 mA, $\frac{1}{2}$ min, 1 : 10 000, Anode. Als Vergleich wird eine Stelle mit Histamin allein behandelt.
- Gruppe 2: *Mischung* von Histamin (1 : 5 000) und Antistin (5%) resp. Neo-Antergan (5%) zu gleichen Teilen wird appliziert. Dosierung: 0,5 mA, $\frac{1}{2}$ min, Anode. Als Vergleich Histamin allein 1 : 10 000.
- Gruppe 3: Vorgängige Applikation von Histamin; *Nachbehandlung* mit Antistin resp. Neo-Antergan in der gleichen Dosierung wie bei Gruppe 1.

Resultate:

Gruppe 1: 14 Probanden.

- a) *Vorbehandlung mit Antistin:* Es zeigten sich nur bei 4 minime Quaddeln, bei allen andern dagegen gar keine Erscheinungen. Jucken trat in keinem Falle auf.
- b) *Vorbehandlung mit Neo-Antergan:* In 3 Fällen kleinste, bei den andern keine Reaktion. Nie Juckreiz.
- c) *Kontrolle mit Histamin allein:* Es traten stets große Quaddeln und heftiges Jucken auf.

Gruppe 2: 11 Probanden.

- a) *Mischung Histamin und Antistin*: Nur in 3 Fällen kamen kaum sichtbare Quaddeln zum Vorschein, nie aber Juckreiz. Bei allen andern gar kein Effekt des Histamin.
- b) *Mischung Histamin und Neo-Antergan*: Bei den 3 gleichen Probanden ebenfalls kleinste Quaddeln, aber ohne Jucken. Die übrigen zeigten keine Erscheinungen.
- c) *Kontrolle mit Histamin allein*: In allen Fällen große Quaddeln und heftiges Jucken wie bei c der Gruppe 1.

Gruppe 3: 8 Probanden.

Versuche, eine bereits bestehende Histaminquaddel mit Antistin resp. Neo-Antergan *auszulöschen*: Sämtliche Prüfungen sind negativ ausgefallen.

Diskussion:

Eine einmal bestehende Quaddel kann somit nicht mehr beeinflußt werden; doch ist dies durchaus begreiflich, wenn man sich die Art der Veränderung im Gewebe vor Augen hält. Dagegen sind Antistin und Neo-Antergan sehr deutlich wirksam, wenn sie als Vorbehandlung oder in Mischung appliziert werden, d. h. sie verhindern die Quaddelbildung durch Histamin.

Zum gleichen Resultat kommen *Aaron* und *Abramson* (39) in ähnlichen Versuchen mit Pyribenzamin. Sie geben an, daß der Effekt des Antihistaminicums 24 Stunden nach der Applikation noch vorhanden sei. Wenn ich die gleichen Versuche wie diese Autoren mit gleicher Dosierung (3 mA, 3 min, 5%ig), aber mit Antistin und Neo-Antergan durchführte, konnte ich schon nach 4 Stunden keine Wirkung mehr feststellen, d. h. ich erhielt dann mit Histamin an derselben Stelle wieder eine Quaddel.

Aus meinen Untersuchungen ist weiterhin ersichtlich, daß auch das Jucken verhindert wird. Klinisch ist dieser Effekt der Antihistaminica bei juckenden Dermatosen ebenfalls bekannt (*Brack* [40]).

Sowohl Antistin wie Neo-Antergan erzeugen eine starke lokale Rötung. Ein Unterschied in der Aktivität der beiden Substanzen kann aus den Versuchen nicht herausgelesen werden.

Bergel (41) kommt zwar an Hand von Versuchen am isolierten Darm zu deutlichen Differenzen in der Intensität der Wirkung. Nach seinen approxima-

tiven Zahlen verhält sich der Effekt von Neo-Antergan : Benadryl : Antistin wie 100 : 12,5 : 2,5. *Feinberg* (37) gab Meerschweinchen Antihistamine (3 mg/kg) und bestimmte die jeweilige tödliche Dosis Histamin. Er kam zu folgenden Zahlen:

Nach Benadryl	betrug die Dosis letal, min.: 2,0 mg Histamin				
„ Antergan	„	„	„	„	2,4 „ „
„ Pyribenzamin	„	„	„	„	15,0 „ „
„ Neo-Antergan	„	„	„	„	50,0 „ „

Klinisch, so schreibt *Feinberg* auf Grund seiner Literaturübersicht, sei zu bemerken, daß die Substanzen bei verschiedenen Erkrankungen verschieden gut wirken; eine einheitliche «Rangordnung» könne daher nicht aufgestellt werden.

Anhangsweise sei hier auf zwei Nebenbeobachtungen hingewiesen:

a) Es war sehr auffällig, daß unter den mehr als 50 Versuchspersonen, bei denen ich Histamin-Iontophorese angewandt habe (Anode, 0,5 mA, $\frac{1}{2}$ min, 1 : 10 000) und die alle sehr regelmäßig ansprachen, einer gar nicht, ein zweiter mit nur äußerst schwachen Quaddeln reagierten. Im ersten Fall handelt es sich um einen Patienten, der wegen einer Chlor-Akne in Behandlung war. Der zweite Patient litt an einer ausgedehnten Akne vulgaris. Bei weiteren 6 Fällen, die ich zur Kontrolle mit Histamin prüfte, war die Reaktion im normalen Rahmen, obwohl auch bei diesen ein Patient mit sehr ausgedehnter Akne dabei war. Ob es sich also um einen Zufall handelt, daß gerade zwei Akne-Fälle sich in dieser Weise verhielten, kann ich nicht beurteilen. Immerhin wäre denkbar, daß durch die ausgedehnte Comedonenbildung, welche man am Arm beobachten konnte, das Eindringen des Histamin erschwert wurde. Das Histamin scheint ja die Follikel beim Eintritt zu bevorzugen, denn die ersten Anfänge einer entstehenden Quaddel beobachtet man stets um einen solchen.

b) Wenn bei derselben Versuchsperson Histamin mehrere Male in kurzen Abständen appliziert worden war (nicht genau an derselben Stelle, aber am selben Vorderarm), kam es vor, daß die Reaktion plötzlich schwach ausfiel, ja in einem Falle überhaupt ausblieb. Ich verfolgte diese Erscheinung in einer eigenen Versuchsreihe, indem ich an demselben Arm in Zeitabständen von 3—5 min Histaminquaddeln erzeugte. Bei 25 Personen, an denen dieser Versuch ausgeführt wurde, erhielt ich in 14 Fällen immer wieder gleich große Quaddeln; in 11 Fällen dagegen war die 4. bis 6. Quaddel viel kleiner, bei dreien fehlte sie ganz. Die Applikation von Histamin am andern Arm erzeugte zur selben Zeit eine normal große Quaddel.

Dieses Phänomen trat also nicht regelmäßig auf. Bei den Fällen der zweiten Gruppe darf man aber vielleicht vermuten, daß hier eine lokale Bereitschaft entsteht, das Histamin in seiner Wirksamkeit abzuschwächen. Man kann eventuell an eine lokale Bildung von Histaminase denken (Zeller und Schär [42]).

In dieser Hinsicht sei daran erinnert, daß bei juckenden Dermatosen Versuche mit einer intracutanen Histamintherapie unternommen wurden (z. B. Gabriele [43]), indem man sich dabei vorstellt, die Produktion von histaminabbauenden Substanzen anzuregen. Interessant und mit meinen Befunden in Einklang zu bringen wären die Ergebnisse von Merenlender und Gabay (44), welche mit Histamin nur dann einen Effekt beobachteten, wenn es sich um lokalisierten Pruritus handelte und die Injektionen am Orte selbst gemacht wurden.

Acetylcholin und Histidin.

Wie aus der Arbeit von Frommel (45) hervorgeht, wurde in den 30er Jahren Histidin als Therapeuticum bei allergischen Affektionen, Heuschnupfen, Asthma und neurovegetativen Dystonien verwendet. Seither sei man wieder von dieser Therapie abgekommen. Frommel nahm die Versuche wieder auf und behandelte Asthmatiker mit massiven Dosen von Histidin intravenös; da er nur über eine kleine Zahl von Fällen verfügt, wagt er aus seinen Ergebnissen noch keine Schlüsse zu ziehen. Er erklärt den Wirkungsmechanismus des Histidin in der Weise, daß die Cholinesterase aktiviert werde und nun den Effekt des Acetylcholins vermindere. Seine Annahme stützt er mit folgenden Feststellungen:

1. In vitro werde im Pferdeserum die Cholinesterase gesteigert.
2. In vivo werde beim Meerschweinchen bei geeigneter Dosierung des Histidin (0,04/Tier) eine Steigerung des Fermentgehaltes im Blut erreicht; eine Überdosierung bewirke das Gegenteil.
3. Die Kontraktur des isolierten Froschmuskels werde durch Histidin verhindert.

4. Meerschweinchen könnten durch Unterdrückung der Cholinesterase mit toxischen Mitteln gegen Acetylcholin-Aerosol sensibilisiert werden; sie reagierten darnach auf dieses mit Asthma; dieses Asthma könne dann durch Histidingaben verhindert werden.

Es war darnach gegeben, diesen Antagonismus Histidin-Acetylcholin, d. h. den Einfluß des Histidin auf den Effekt des Acetylcholin an der Haut des Menschen mit Iontophorese zu prüfen. Die Untersuchungen gingen also von der Annahme aus, daß Histidin ein Aktivator der Cholinesterase sei und daher die Acetylcholinwirkung abschwächen müsse. Zur Kontrolle wurde Physostigmin herangezogen, das ja als eine die Cholinesterase hemmende Sub-

stanz bekannt ist und somit die Acetylcholinwirkung verstärken müßte. Die Beurteilung der Wirkung der beiden Substanzen müßte durch den Vergleich der Reaktionsstellen erleichtert und gesichert werden.

Technik:

Die Versuche wurden folgendermaßen durchgeführt:

Gruppe 1: *Prüfung der Testsubstanzen allein:*

- a) Acetylcholin: Anode, 2 mA, 2 min, 1%.
- b) Physostigmin: Anode, 2 mA, 2 min, ½%.
- c) Histidin: Anode, 2 mA, 2 min, 2%.

Gruppe 2: *Prüfung der Beeinflussung der Acetylcholinwirkung:*

- | | |
|---|-----------------------------|
| a) Acetylcholin allein | } Dosierung
wie
oben! |
| b) Acetylcholin in Mischung mit Physostig-
min | |
| c) Acetylcholin in Mischung mit Histidin | |

Die Reaktion wurde sofort und nach einer Stunde beurteilt. Außerdem wurde die bis zum Verschwinden der einzelnen Reaktionen notwendige Zeit festgehalten.

Resultate:

- Gruppe 1:
- a) Acetylcholin allein ergibt in jedem Fall eine Rötung und leichtes Schwitzen.
 - b) Physostigmin allein zeigt ebenfalls eine Rötung, Schwitzen wurde nie beobachtet.
 - c) Histidin allein verursacht eine Rötung, aber kein Schwitzen.

Gruppe 2: 11 Probanden.

- a) Acetylcholin allein ergab in *allen* Fällen die schwächste Rötung. Dieselbe verschwand auch bei 9 Probanden als erste.
- b) Bei Mischung mit Physostigmin konstatierte man immer eine stärkere Rötung als bei 2 a), in 3 Fällen auch stärker als bei 2 c). Die Zeit bis zum Verschwinden war in 6 Fällen kürzer, sonst gleich lang wie bei 2 c).
- c) Bei Mischung mit Histidin war die Rötung gleich stark wie bei 2 b), nur in 3 Fällen etwas schwächer. Die Zeitdauer bis zum Verschwinden war meist länger, nie aber kürzer als bei Mischung mit Physostigmin.

Während bei 2 a) und 2 c) die Rötung genau die viereckige Form des Gazeläppchens hatte, war diejenige bei 2 b) größer und von unregelmäßiger Begrenzung.

Diskussion:

Der Effekt des Physostigmin auf den vasodilatatorischen Effekt des Acetylcholin entspricht somit unseren Erwartungen, d. h. die Rötung wird stärker und dauert länger an; derjenige des Histidin dagegen bringt keinen Beweis für die eben gegebenen Voraussetzungen; bei keinem Probanden wurde der Acetylcholineffekt abgeschwächt, im Gegenteil bei einigen sogar verstärkt.

Da Frommel in neuen Untersuchungen angibt, daß Histidin nur in *kleinen* Dosen einen abschwächenden Effekt auf das Acetylcholin ausübe, während bei großen Dosen der gegenteilige Effekt eintrete, wurde bei weiteren 10 Probanden eine Mischung von Acetylcholin mit wesentlich kleineren Dosen Histidin (2‰ und ½‰) gewählt. Beobachtet wurde einzig die Intensität der Rötung nach 5 min und nach 4 Stunden. Die Resultate sind die gleichen wie oben, d. h. in keinem Falle fand durch Histidin eine Abschwächung der Acetylcholinwirkung statt, wohl aber in dreien wieder eine Verstärkung.

Somit zeigt sich, daß an der Haut iontophoretisch mit Histidin keine Abschwächung des Acetylcholineffektes zu erreichen ist.

Auch hier sei auf eine Nebenbeobachtung aufmerksam gemacht:

Es fiel mir zunächst an mir selbst auf, daß eine Acetylcholinrötung, die kurz vor dem Essen vollkommen verschwunden gewesen war, nach dem Essen wieder ganz deutlich hervortrat. Diese Feststellung wurde mir von zwei weiteren Versuchspersonen, nachdem sie vor dem Versuche darauf aufmerksam gemacht worden waren, bestätigt.

Burckhardt (46) hat nachgewiesen, daß die Einnahme eines heißen Getränkes genügt, um die Gefäße der Haut so zu erweitern, daß die Hauttemperatur um 1,5—14° ansteigt. Ähnliche Effekte zeigten sich mit Cognac oder nach dem Essen von Meerrettich. Wenn also nach dem Essen eine bereits verschwundene Acetylcholinrötung wieder zum Vorschein kommt, so müßte man annehmen, daß diese Stelle auch nach Abklingen der sichtbaren Erscheinungen sich noch in einem Zustand besonderer Bereitschaft zur Dilatation befindet.

Adrenalin und Dihydroergotamin.

Nachdem schon um die Jahrhundertwende von Barger und Carr (47) ein stark wirksames Alkaloid — das Ergotoxin — aus

dem Mutterkorn extrahiert worden war, gelang es 1918 *Stoll* (48), das Ergotamin darzustellen, welches als reiner, stabiler und wirksamer bezeichnet wird. Seine Wirkung ist in erster Linie dem Adrenalin entgegengesetzt, sympathicolytisch und uteruskontrahierend; ferner entfaltet es einen Einfluß auf die Blutgefäße, der sich als Ergotismus manifestieren kann. 1943 haben *Stoll* und *Hofmann* (49) durch Hydrierung das Dihydroergotamin dargestellt; dieses entfaltet nach Untersuchungen von *Rothlin* (50) am Kaninchen praktisch keine Wirkung auf den Uterus, dafür trete der sympathicolytische Effekt um so reiner hervor. *Spühler* (51) stellte einen günstigen Einfluß auf stenocardische Beschwerden, jugendlichen labilen Hochdruck, Migräne, Föhnempfindlichkeit und Herpes zoster fest. Ferner konnte er nach einer weiteren Publikation (52) eine Erniedrigung des Blutzuckers, eine Abflachung der Blutzuckerkurve bei der doppelten Belastung, eine Verlangsamung der Pulswellengeschwindigkeit und Veränderungen im sympathicotonen Ekg. erzielen.

Auch hier lag es deshalb nahe, die Wirkung dieser Substanz auf den Adrenalineffekt an der Haut iontophoretisch zu analysieren.

Technik:

Appliziert man DHE 45 *allein* iontophoretisch, so kann man in der Mehrzahl der Fälle, ebenso wie mit *Gynergen*, weder an der Anode noch an der Kathode einen Effekt sehen. Dies wurde durch Versuche an 25 Probanden bestätigt. Bei 6 weiteren Personen entstand dagegen eine Anämie. Bei diesen ließ sich aber auch durch Iontophorese von aqua dest. und sogar Benicot, das normalerweise eine Vasodilatation erzeugt, stets eine Anämie erzeugen. Wahrscheinlich handelt es sich daher hier um Personen mit einer sehr ausgesprochenen Sympathicotonie der Haut.

Diesem Umstande muß Rechnung getragen werden, besonders, wenn man bestimmen will, in welchen Konzentrationen Adrenalin noch wirksam ist. Wenn *Kocsard* (53) in seiner Arbeit behauptet, iontophoretisch noch mit Adrenalin $1 : 5 \times 10^9$ eine Anämie erreicht zu haben, so geht er meines Erachtens zu weit. Es handelte sich bei dieser Versuchsperson wahrscheinlich um ein Individuum, das auch auf aqua dest. eine Anämie bekommen hätte, so daß der Effekt gar nicht auf Adrenalin zurückzuführen wäre.

Im übrigen haben wir die Dosierung des Adrenalin mit Absicht nieder gehalten und gerade soviel appliziert, daß noch eine

Anämie zustande kam. Dies erlaubte uns, auch einen kleinsten Effekt des Sympathicolyticums sicher zu registrieren.

Die Versuche wurden folgendermaßen durchgeführt:

Gruppe 1: *Vorbehandlung mit DHE 45*: 2 mA, 1 min, 0,2% an der Anode. Applikation von Adrenalin auf diese Stelle, und zwar je nach der vorher bestimmten individuellen Adrenalinempfindlichkeit 0,5 mA, $\frac{1}{2}$ min, 1 : 10 000 oder 1 : 20 000. Als Kontrolle eine Stelle mit Adrenalin allein.

Gruppe 2: Vorgängige Applikation von Adrenalin und *Nachbehandlung mit DHE 45* in den gleichen Dosen wie bei Gruppe 1. Kontrollstelle mit Adrenalin allein.

Gruppe 3: *Mischungen von Adrenalin und DHE 45* in folgenden 4 Proben:

a) Adrenalin 10^{-4}

b) Adrenalin $10^{-4} + \text{DHE } 2 \times 10^{-3}$; $\frac{\text{DHE}}{\text{Adr.}} = 20$

c) Adrenalin 5×10^{-5}

d) Adrenalin $5 \times 10^{-5} + \text{DHE } 2 \times 10^{-3}$; $\frac{\text{DHE}}{\text{Adr.}} = 40$

Stromstärke 0,5 mA, Zeit $\frac{1}{2}$ min, an der Anode.

Gruppe 4: Da *DHE 45 bei interner Verabreichung* sich als ein gut wirksames Mittel erwiesen hat, erweiterten wir hier die Versuche in der Weise, daß wir außer der lokalen Wirkung auch prüften, ob durch interne Gaben der lokale Effekt des Adrenalin geändert werden könnte, d. h. ob damit eine sympathicolytische Wirkung im Gebiete der Hautgefäße nachgewiesen werden kann. Den Versuchspersonen wurden mit Adrenalin ($\frac{1}{2}$ mA, 1 : 20 000, Anode) 4 verschiedene Proben appliziert, wobei die Dauer 15, 30, 45 und 60 sec betrug. An Hand der Reaktionen konnte die Schwelle der Adrenalinempfindlichkeit bei jedem Individuum bestimmt werden. Dann erhielt der Patient während 2—5 Tagen oral 3×30 gtt. DHE 45 0,2% täglich. Nach Ablauf dieser Zeit wurden dieselben Proben mit Adrenalin noch einmal angesetzt, und zwar zur gleichen Tageszeit.

Den analogen Versuch führten wir auch mit Gynergen durch.

Resultate:

Gruppe 1: 10 Probanden.

Vorbehandlung mit DHE 45: Das Auftreten der Anämie wurde nicht verhindert. Ebenso wenig war eine Abschwächung zu konstatieren beim Vergleich mit der unvorbehandelten Kontrollstelle.

Gruppe 2: 10 Probanden.

Nachbehandlung mit DHE 45: In keinem der Fälle gelang es, eine Veränderung der bereits bestehenden Adrenalinanämie herbeizuführen. Die Stellen blieben genau gleich wie diejenigen, die nur mit Adrenalin behandelt wurden.

Gruppe 3: 13 Probanden.

Mischungen von Adrenalin und DHE 45: Von den insgesamt 26 Proben zeigten 14 eine mehr oder minder starke Abschwächung der Anämie gegenüber der entsprechenden Vergleichsprobe mit Adrenalin allein.

Gruppe 4: a) *DHE 45 intern verabreicht:* 6 Personen. Es zeigte sich in keinem Falle ein Unterschied in der Adrenalinempfindlichkeit und es konnten bei jedem Probanden die gleichen individuellen Resultate erhalten werden wie vor der Verabreichung des Mittels.

b) *Gynergen intern verabreicht:* 7 Personen. Es wurden die gleichen negativen Resultate wie bei 4 a) erhalten.

Diskussion:

Eine antagonistische Wirkung des Sympathicolyticums auf die iontophoretisch erzeugte Adrenalin-Anämie ist nur bei externer und ausschließlich bei simultaner Applikation zu konstatieren, und auch hier nur in der Hälfte der Fälle. Wird das Mittel vorher oder nachher auf die betreffende Stelle gebracht, so ist kein Effekt vorhanden. Bei interner Verabreichung des Mittels konnte keine Veränderung der Adrenalinempfindlichkeit der Haut nachgewiesen werden, obschon die Mengen des eingenommenen Mittels recht beträchtlich sind, nämlich doppelt soviel wie die empfohlene mittlere Dosierung.

Wenn man die Dosen, welche zur Entfaltung einer lokalen Wirkung des DHE 45 auf die Adrenalin-Anämie nötig sind, in Vergleich stellt mit denjenigen, welche Brügger (54) an der Sa-

menblase des Meerschweinchens wirksam fand, so fällt einem die große Differenz auf. Die Autorin kam nämlich für die Aufhebung des Adrenalineffektes durch Mutterkornalkaloide zu folgenden Verhältniszahlen: $\frac{\text{Alkaloid}}{\text{Adr.}} = \frac{1}{20}$ bis $\frac{1}{600}$. Meine wirksamen Dosen halten sich aber gerade in der Höhe der reziproken Werte, nämlich: $\frac{\text{Alkaloid}}{\text{Adr.}} = \frac{20}{1}$ bis $\frac{40}{1}$. Diese Differenz zeigt mit aller Deutlichkeit, daß die Hautgefäße des Menschen sich bei der Prüfung des Antagonismus von Adrenalin und DHE 45 anders verhalten als die Samenblase des Meerschweinchens.

Aus allen diesen Überlegungen geht hervor, daß für die Entfaltung einer sympathicolytischen Wirkung des DHE 45 auf der Haut eine äußerst hohe Dosierung nötig ist und daß diese nicht garantiert ist, wenn das Mittel oral verabreicht wird.

Zusammenfassung.

Nach einem kurzen Überblick über die Verwendungsmöglichkeiten der Iontophorese zu therapeutischen Zwecken und zu analytischen Studien wird über die Ergebnisse eigener Untersuchungen berichtet, die das Ziel hatten, die Auswirkungen iontophoretisch in die Haut gebrachter antagonistischer Pharmaka aufeinander zu kontrollieren, und zwar die Beeinflussung von Histamin durch Antistin und Neo-Antergan, von Acetylcholin durch Histidin und von Adrenalin durch Dihydroergotamin.

1. Vorbehandlung oder Mischungen mit Antihistaminicis schwächen die Histaminwirkung ab oder heben sie auf. Eine bereits ausgebildete Histaminquaddel kann dagegen nicht mehr beeinflußt werden.

2. Eine nach Angaben der Literatur bestehende antagonistische Wirkung des Histidins auf Acetylcholin war nicht nachweisbar. Physostigmin verlängerte die Dauer der Acetylcholinwirkung.

3. Vor- und Nachbehandlung mit Dihydroergotamin ergab keinen Effekt auf die Adrenalinanämie, dagegen trat bei Iontophorese von Mischungen in rund 50% der Fälle eine Abschwächung ein. Interne Verabreichung ließ keinen Effekt erzielen, so daß an der Haut nur höhere Konzentrationen lokal appliziert die Gegenwirkung erkennen lassen.

Im Verlauf der Untersuchungen wurden folgende Nebenerscheinungen konstatiert:

1. Neben über 50 auf Histamin regelmäßig und gleichartig

ansprechenden Probanden fanden sich ein Patient mit Chlorakne, der gar nicht, und einer mit ausgedehnter Akne vulgaris, der nur ganz schwach ansprach. Eine Begründung steht noch aus.

2. Wurde Histamin am selben Arm mehrfach nacheinander appliziert, waren bei 11 von 25 Probanden die Quaddeln von der 4. an wesentlich kleiner, bei dreien überhaupt nicht mehr zu erzeugen. Es muß hier wohl eine lokale besondere Neutralisationsbereitschaft angenommen werden.

3. Vor dem Essen verschwunden gewesene Acetylcholinreaktionen traten nach dem Essen wieder in Erscheinung. Es scheint hier ein gastro-cutaner Reflex eine Rolle zu spielen.

4. Der Adrenalineffekt muß sehr sorgfältig beurteilt werden. Man trifft immer wieder Personen, die schon auf Iontophorese von aqua dest., ja von Benicot, das im allgemeinen ein Erythem erzeugt, eine Anämie aufweisen. Es sind daher stets Kontrollen damit notwendig.

Die Untersuchungen haben also gezeigt, daß sich an der menschlichen Haut wohl pharmakodynamische Wirkungen und antagonistische Effekte nachweisen lassen, daß sie aber, speziell was die quantitativen Verhältnisse anbelangt, z. T. wesentlich von den Ergebnissen, die an Tieren und isolierten Tierorganen gefunden worden sind, abweichen. Es muß deshalb weiteren klinischen Untersuchungen überlassen werden, wieweit die an der Haut gefundenen Verhältnisse für die Wirkung der Pharmaka am Menschen allgemein Gültigkeit haben.

Literatur.

1. H. A. Schoch: Zbl. Haut- u. Geschl.krankh. 59, 150 (1938). — 2. H. Rein: Derm. Z. 49, 137 (1927). — 3. G. Klumpp: J. Am. Med. Ass. 117, 360 (1941). — 4. L. W. Shaffer: Arch. of Derm. and Syph. 23, 287 (1931). — 5. Palaprat: zit. nach Karfunkel, Arch. für Derm. und Syph. 41, 13 (1897), und nach Shaffer (siehe oben). — 6. St. Leduc: zit. nach Shaffer (siehe oben). — 7. E. Kästenbaum: Derm. Wschr. 90, 238 (1930). — 8. M. O. Jersild: Bull. soc. franç. derm. 1928, 769. — 9. M. O. Jersild und M. Pleßner: Bull. soc. franç. derm. 1936, 450. — 10. H. W. Haggard, M. J. Strauß und L. A. Greenberg: J. Am. Med. Ass. 112, 1229 (1939). — 11. A. M. Greenwood und E. M. Rockwood: Arch. of Derm. and Syph. 44, 800 (1941). — 12. E. D. Freis: Arch. of Derm. and Syph. 53, 34 (1946). — 13. Lowenfish: Arch. of Derm. and Syph. 37, 797 (1938). — 14. A. J. Pereyra: Arch. of Derm. and Syph. 52, 96 (1945). — 15. A. Ackermann: Dermatologica 79, 151 (1939). — 16. Deutsch: Münch. med. Wschr. 1931, 1158. — 17. J. Kovacs: Am. J. M. Sc. 188, 32 (1934). — 18. J. v. Ries: Schw. med. Wschr. 1945, 242. — 19. H. A. Abramson: J. Mt. Sinai Hosp. 5, 134 (1938). — 20. W. G. Clark, E. A. Strakosch und C. Nordlum: Proc. Soc. Experim. Biolog. and Med. 50, 43 (1942). — 21. M. F. Kneubühler: Schw. med. Wschr. 1945, 465. — 22. A. van

Dorsten und H. Feriz: Schw. med. Wschr. 1946, 665. — 23. L. v. Sallmann: Am. J. of Ophthalm. 25, 1292 (1942). — 24. A. Franceschetti und J. D. Blum: Schw. med. Wschr. 1944, 769. — 25. Kenel: Schw. med. Wschr. 1945, 590. — 26. L. v. Sallmann und K. Meyer: Arch. Ophth. 31, 1 (1944). — 27. J. L. Hamilton-Paterson: Brit. med. J. 1946, 680. — 28. R. J. Popkin: J. Am. Med. Ass. 132, 238 (1946). — 29. J. Sellei und J. Fenyő: Derm. Wschr. 79, 1606 (1924). — 30. H. Haxthausen: Schw. med. Wschr. 1947, 1150. — 31. H. A. Abramson: Zbl. Haut- u. Geschl.krankh. 60, 307 (1938). — 32. A. Ackermann: Münch. med. Wschr. 46, 1876 (1936). — 33. Ch. Baud: Schw. med. Wschr. 1947, 783. — 34. R. Levi und J. F. Cuendet: Schw. med. Wschr. 1947, 1207. — 35. R. Schuppli: Dermatologica 86, 128 (1942). — 36. H. Rein: Handb. d. Haut- u. Geschl.krankh. 2, 63 (1929). — 37. S. M. Feinberg: J. Am. Med. Ass. 132, 702 (1946). — 38. J. Sherman und E. H. Walzer: Jour. of invest. Derm. 9, 187 (1947). — 39. Aaron und H. A. Abramson: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 65, 272 (1947). — 40. W. Brack: Schw. med. Wschr. 1946, 316. — 41. Bergel: Pharmacological Chem., Univ. Coll., London. — 42. A. Zeller und B. Schär: Schw. med. Wschr. 1938, 1318. — 43. L. Gabriele: Zbl. Haut- u. Geschl.krankh. 68, 160 (1942). — 44. J. Merenlender und H. Gabay: Bull. soc. franç. Derm. 1939, 77. — 45. Ed. Frommel: Helvet. med. acta 14, 649, 1947. — 46. W. Burckhardt: Dermatologica 1947. — 47. Barger und Carr: zit. n. H. J. Bluntschli und R. H. Goetz, Schw. med. Wschr. 1947, 769. — 48. A. Stoll: zit. wie 47. — 49. A. Stoll und Hofmann: Helv. Chim. acta 26, 1570 (1943). — 50. E. Rothlin: Helv. physiol. acta 2, C 48 (1944). — 51. C. Spühler: Schw. med. Wschr. 1946, 1259. — 52. O. Spühler: Schw. med. Wschr. 1947, 28. — 53. E. Kocsard: Giorn. ital. Derm. e Sifil. 1938, 117. — 54. J. Brügger: Helv. physiol. acta 3, 117 (1945).



